

МЕДУЛЛЯРНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Демидчик Ю.Е., Колобухов А.Э.

Республиканский центр опухолей щитовидной железы

Медуллярный рак щитовидной железы характеризуется высоким метастатическим потенциалом, резистентностью к облучению и супрессивной терапии тироксином. Показатели выживаемости больных при стандартных вариантах специального лечения, как правило, оказываются более низкими, чем при карциномах из фолликулярного эпителия. Цель настоящего исследования заключается в ретроспективной оценке результатов лечения больных медуллярными карциномами, собранными в Республиканском Центре опухолей щитовидной железы за период ноября 1985 по март 2003 г.

Наблюдали 178 больных. Мужчин было 52 (29,2%), женщин 126 (70,8%). Возраст пациентов варьировал от 12,3 до 79,8 лет, составляя в среднем 49,1 года. Основной контингент составили больные IVa стадией заболевания, которая установлена в 64 (33,7%) случаях. Небольшие опухоли без метастазов в регионарных лимфатических узлах (стадия I) выявлены у 45 (25,3%) больных, II и III стадии медуллярной карциномы диагностированы в 36 (20,9%) и 16 (9,0%) случаях соответственно. В 6 наблюдениях (3,4%) ко времени установления диагноза имелись отдаленные метастазы (стадия IVc).

У 9 (5,0%) больных степень распространения опухоли не была установлена, т.к. эти пациенты первоначально оперированы в лечебных учреждениях общего профиля. В Центр они поступали для повторных вмешательств по поводу рецидива заболевания.

У 103 (57,9%) больных проведено комбинированное лечение, в т.ч. в 71 (39,9%) случае применялась операция и облучение, а в 32 (18,0%) наблюдениях использовалась послеоперационная химиолучевая терапия. Хирургическое лечение в самостоятельном варианте проведено у 69 (38,8%) больных.

В 6 (3,4%) наблюдениях оперативные вмешательства не выполнялись. У 3 (1,7%) больных (стадии IVa и IVb) проведено лучевое лечение по радикальной программе с величиной суммарной поглощенной дозы 60-74 Гр в сочетании с курсами полихимиотерапии. В двух (1,1%) случаях (стадии IVa и IVc) применялась паллиативная лучевая терапия. Один больной отказался от всех видов специализированной медицинской помощи.

У большинства больных произведена тотальная экстракapsулярная тиреоидэктомия, которая дополнялась

односторонней или двусторонней радикальной модифицированной лимфодиссекцией.

Оценка выживаемости включала расчеты по моментному методу Kaplan-Meier. Сравнение данных в различных группах осуществлялось с использованием тестов Wilcoxon-Gehan и log-rank. Для отбора значимых прогностических факторов использована регрессионная модель Кокса.

У 15 из 172 (8,7%) оперированных больных первое вмешательство произведено в объеме интракапсулярной резекции или энуклеации по поводу предполагаемого узлового зоба. Подобные операции считаются нерадикальными, т.к. злокачественную опухоль необходимо удалить в пределах здоровых тканей вместе с органом или его частью. Из них у 14 больных сроки от 1 до 5 месяцев (в среднем спустя 2,1 мес.) производились повторные вмешательства – удаление остатков тиреоидной ткани и лимфодиссекции. При этом у 6 (3,5%) больных выявлены резидуальные лимфогенные метастазы. Одна пациентка оперирована дважды, через 1,7 и 105,5 месяцев после первичного хирургического лечения.

У одного больного с микрокарциномой минимального размера (3 мм в диаметре) повторное хирургическое вмешательство не выполнялось. Гемитиреоидэктомия произведена в 25 (14,5%) наблюдениях. В большинстве случаев эта операция не сопровождалась удалением лимфатических узлов шеи. Только у 6 (3,5%) больных выполнялась центральная лимфодиссекция (уровень VI). В 2 (1,2%) случаях гемитиреоидэктомия сопровождалась радикальной лимфодиссекцией.

У 11 из 25 больных, перенесших гемитиреоидэктомию, в последующем выполнялось повторное хирургическое вмешательство. Средний срок между первой и повторной операцией составил 31,5 мес. (от 0,3 до 185,3 месяцев). В 5 наблюдениях имело место метастатическое поражение лимфатических узлов, которое в одном случае сочеталось с рецидивом рака в оставшейся доле щитовидной железы. Еще в одном наблюдении повторное хирургическое вмешательство выполнялось по поводу имплантационного метастаза медуллярного рака, возникшего через 185,3 мес. после первой операции. Субтотальные резекции выполнены у 15 из 172 (8,7%) больных. Только в трех случаях они дополнялись радикальной лимфодиссекцией. Еще в трех наблюдениях производилось удаление центральной группы лимфоузлов.

У 8 из 15 (4,6%) больных, подвергнутых операции в данном объеме, развились метастазы в регионарных лимфатических узлах,

что потребовало повторных вмешательств. В трех наблюдениях выполнено две, а у одного больного – три повторных операции.

Тотальная тиреоидэктомия предпринимались во всех случаях, когда диагноз медуллярной карциномы был подтвержден в предоперационном периоде по материалам пункционной или эксцизионной биопсии. Выбор объема лимфодиссекции в этих наблюдениях определялся результатами предоперационного ультразвукового исследования шеи. Если признаки метастатического поражения лимфоузлов отсутствовали, лимфодиссекция не выполнялась (12; 7,0%). У 22 (12,8%) больных произведено удаление центральной группы лимфатических узлов. Односторонние и двусторонние радикальные и модифицированные лимфодиссекции произведены в 27 (15,7%) и 56 (32,6%) наблюдениях соответственно.

Повторные операции после тотальной тиреоидэктомии произведены у 15 больных, все по поводу регионарных метастазов. Трое больных оперированы более двух раз, в т.ч. один пациент перенес 5, а другой 7 повторных оперативных вмешательств.

В целом у 172 больных произведено 237 операций.

Возобновление опухолевого роста после первичного лечения диагностировано в 56 (31,5%) случаях. В 12 (6,7%) наблюдениях выявлены отдаленные метастазы рака, у 28 (15,7%) развились рецидивы заболевания на шее, а в 16 (9,0%) случаях было сочетание метастазов в отдаленных органах с локальным и регионарным прогрессированием карциномы.

Чаще всего встречалось метастатическое поражение лимфатических узлов шеи, которое имело место у 38 из 56 (67,8%) больных. Необходимо отметить, что регионарные метастазы в основном обнаруживались на стороне первичной опухоли (27; 48,2%).

Риск отдаленных метастазов достоверно сопряжен с инвазивным потенциалом опухоли, ее размером и состоянием регионарных лимфатических узлов. Так, метастазы в легких чаще встречались при экстратиреоидных карциномах ($p=0,000001$) и поражении регионарных лимфатических узлов ($p=0,000013$). Получена достоверная зависимость частоты метастазирования в легкие от размеров первичного опухолевого очага ($p=0,013$). Риск костных метастазов коррелирует с инвазивным потенциалом опухоли ($p=0,041$). Средний срок наблюдения за больными составил 49,1 мес. (от 6 до 269). Более 5 лет прослежено 56 (31,5%) пациентов, в т.ч. 19 (10,7%) – свыше 10 лет после начала лечения. За период исследования 5 больных вышло из-под наблюдения, умерло 43 (24,2%).

Показатели пяти- и десятилетней выживаемости составили 73,1% и 49,8% соответственно.

Для того чтобы установить факторы, имеющие самостоятельное прогностическое значение, была применена модель пропорциональных рисков Кокса. Установлено, что из 15 отобранных переменных, характеризующих опухоль, больного и методы специального лечения прогностическое значение имеют только 5: возраст больного, экстракореоидный рост опухоли, отдаленные метастазы (M1), состояние регионарных лимфоузлов и наличие клинических проявлений опухоли.

Наиболее неблагоприятен прогноз у пожилых больных с симптомным экстракореоидным медуллярным раком при наличии регионарных и отдаленных метастазов опухоли. Напротив, отсутствие указанных признаков позволяет отнести пациента к группе с высокой вероятностью хорошего исхода заболевания.

Следует полагать, что хирургические вмешательства при резидуальном или рецидивном медуллярном раке улучшают прогноз. Однако с практической точки зрения важно обеспечить постоянный или, по крайней мере, продолжительный безрецидивный период после первой операции. Тот факт, что ко времени поступления в специализированный стационар метастазы в лимфатических узлах шеи имеются в каждом втором наблюдении, а у 20% больных они появляются в различные сроки после хирургического лечения, не оставляет сомнений в необходимости полноценной лимфодиссекции. На наш взгляд, операцией выбора следует считать тотальную тиреоидэктомию с двусторонней центральной и латеральной лимфодиссекцией. Нам не удалось доказать эффективность адьювантной лучевой терапии. Рецидивы медуллярного рака нередко возникали в облученных тканях, что существенно затрудняло выполнение повторных оперативных вмешательств.

Риск летального исхода после лечения больных медуллярным раком щитовидной железы в основном обусловлен отдаленными метастазами, вероятность которых определяется особенностями роста и регионарного метастазирования карциномы. В настоящее время мы не можем ответить на вопрос о возможном способе изменить прогноз при неблагоприятном сочетании клинических признаков. Повидимому, в будущем потребуются глубокое изучение морфологических и гистогенетических характеристик медуллярного рака, которые могут иметь самостоятельное прогностическое значение.

Работа подготовлена в рамках проекта ISTC B517